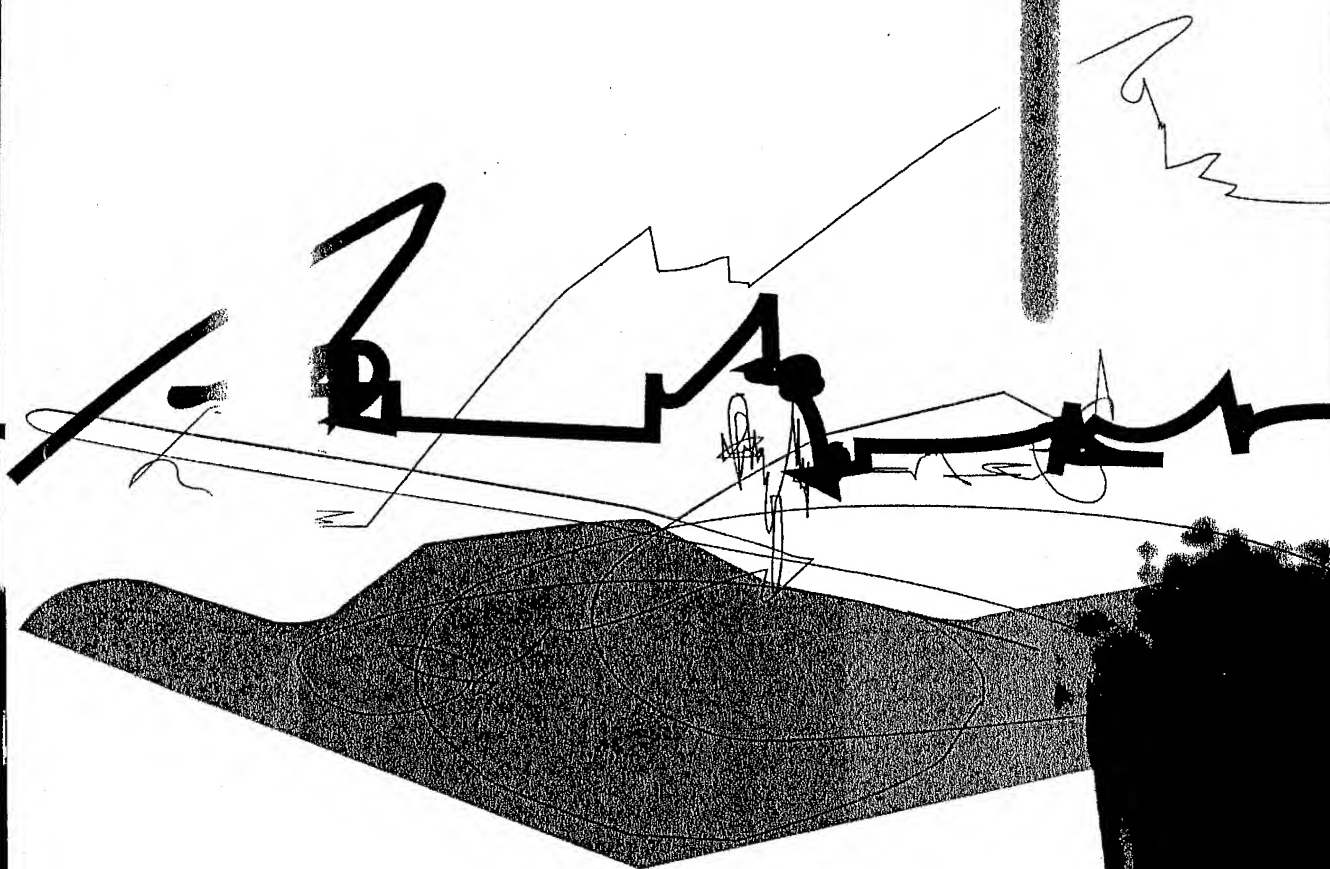


Progrès en Dermato-Allergologie

Grenoble 2005



GERDA
GROUPE D'ÉTUDES ET DE RECHERCHES
EN DERMATO-ALLERGLOGIE

JL John Libbey
EUROTEXT

G. Jelen

Saverne

HEURS ET MALHEURS DE LA VITAMINE K EN DERMATO-COSMÉTOLOGIE

Le terme de vitamine est créé par Funk en 1911 pour désigner cette « amine vitale », substance organique, sans valeur énergétique propre, nécessaire à l'organisme, non synthétisée par l'homme en quantité suffisante, et fournie par l'alimentation.

La vitamine K fait partie de ces allergènes qui ont eu leur heure de gloire et de décadence. Voici une ou plutôt des molécules nécessaires à la vie, utilisées largement en médecine humaine et vétérinaire, qui ont trouvé une nouvelle niche en cosmétologie. Leurs effets indésirables, bien que relativement rares, sont tout aussi singuliers et souvent peu connus que leurs effets favorables. Notre attention a été aiguillée par trois communications au Réseau de Vigilance en Dermato-Allergie (REVIDAL), initié par le Gerda, dont l'observation princeps de Michel Castelain sur l'allergie de contact à une crème cosmétique à base de vitamine K [1].

LES VITAMINES K

Considérant que l'absence d'un facteur alimentaire est responsable de troubles de la coagulation observés chez des poulets, H. Dam lui donne, en 1935, le nom de *Koagulation vitamin* ou, plus simplement, vitamine K. Une année plus tard il isole une vitamine K huileuse de la luzerne dont le noyau actif est une quinone. En 1939, E.A. Doisy en réalise la synthèse, puis obtient, à partir de poisson avarié, une autre substance à activité antihémorragique qu'il appelle vitamine K2. Le rôle exact de la vitamine K ne sera connu que dans le milieu des années 50 lorsque l'on découvre que la synthèse de certains facteurs permettant la transformation de la prothrombine en thrombine est dépendante de la vitamine K.

Le terme de vitamine K regroupe diverses substances qui dérivent du noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone ou ménadione (vitamine K3) et qui participent à l'activation de certains facteurs de la coagulation. Il existe deux formes naturelles qui diffèrent par leur chaîne latérale fixée en C3 :

- la phylloquinone ou phytoménadione ou phytonadione (vitamine K1) qui possède une chaîne latérale phytyle à vingt atomes de carbones avec une seule double liaison,
- les ménaquinones (vitamine K2) dont la chaîne latérale est polyinsaturée et possède 20 à 60 atomes de carbone. On distingue les ménaquinones par le nombre n de groupements isoprènes (à cinq atomes de carbone) de leur chaîne latérale [2].

La phylloquinone se présente sous l'aspect d'une huile jaune, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et facilement soluble dans l'éther et les graisses. Des sels de la ménadione sont hydrosolubles : ménadione sodium bisulfite, sel tétrasodique de la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. La phylloquinone est lentement dégradée par l'oxygène de l'air et plus rapidement par la lumière. Elle est stable à la chaleur mais dégradée par les alcalins. Il existe deux sources naturelles de vitamine K : les aliments et les bactéries de la flore intestinale. Les légumes verts contiennent de la phylloquinone, et les produits animaux un mélange de phylloquinone et de ménaquinones. Les bactéries de la flore intestinale synthétisent des ménaquinones. La ménadione ne fait pas partie des sources naturelles mais existe sous forme synthétique. Les bactéries peuvent transformer la phylloquinone en ménadione par dégradation de la chaîne latérale, puis synthétiser les ménaquinones (principalement la ménaquinone 4) par réalalkylation. L'absorption nécessite la formation de micelles en présence de bile et de suc pancréatique. La vitamine K est alors incorporée aux chylomicrons et absorbée par voie lymphatique. La vitamine K s'accumule rapidement dans le foie, principalement sous forme de phylloquinone et de ménaquinone 7. La principale forme circulante est la phylloquinone dont le taux sanguin est de 0,24 à 1,15 ng/mL. Elle est transportée par les LDL et distribuée dans tous les tissus. Les organes les plus riches sont le foie, les surrénales, les poumons, la moelle osseuse, les reins et les ganglions. Cependant, le contenu total de l'organisme est très faible (70 à 100 µg) et les réserves sont juste suffisantes pour huit jours. La vitamine K est éliminée dans les selles et les urines sous forme de métabolites. La demi-vie de la vitamine K est d'environ trente heures. La vitamine K est le cofacteur d'une (γ-carboxylase de l'acide glutamique. Les carboxylases vitamine K-dépendantes sont principalement présentes dans le foie mais on en trouve également au niveau du poumon, de la rate, du rein, de l'os, du placenta et de la peau. Quatre facteurs de la coagulation sont vitamine K-dépendants : le facteur II ou prothrombine, le facteur VII ou proconvertine, le facteur IX ou antihémophilique B et le facteur X ou Stuart.

La vitamine K est présente dans la plupart des aliments, en quantité variable. Les aliments les plus riches sont les choux, le persil,

RÉACTIONS CU

Réactions général

Réactions locales

substances qui dérivent du ménadione (vitamine K3). Certains facteurs de la coagulation qui diffèrent par leur

ou phytonadione (vitamin K₁)
à phytyle à vingt atomes
de carbone.

t la chaîne latérale est de carbone. On distingue groupements isoprènes (à latérale [2].

pect d'une huile jaune, s'alcool et facilement els de la ménadione sont ifite. Le tétrasodique de oquinone est lentement pidement par la lumière. par les alcalins. Il existe es aliments et les bacté- verts contiennent de la n mélange de phylloqui- s de la flore intestinale adione ne fait pas partie forme synthétique. Les quinone en ménadione is synthétiser les ména- one 4) par réalkylation. nicelles en présence de e K est alors incorporée mphyatique. La vitamine ncipalement sous forme La principale forme cir- x sanguin est de 0,24 à 0,35 mg/100 ml. LDL et distribuée dans es se trouve le foie, les surré- es re et les ganglions. ime est très faible (70 à 100 mg/jour) et se trouve dans les urines sous forme ne K est d'environ trente d'une (γ-carboxylase de itamine K-dépendantes e mais on en trouve éga- du rein, de l'os, du pla- la coagulation sont vita- hrombine, le facteur VII rophilique B et le facteur

t des aliments, en quant-
sont les choux, le persil.

les épinards, les salades vertes, puis en plus faible quantité, la viande, les pommes de terre et les carottes. Les différentes formes de la vitamine K ont une activité biologique similaire, que l'on exprime en microgrammes (μg) de vitamine K1. En France, les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) sont de 10 à 45 μg de vitamine K par jour, selon les tranches d'âge. Les apports alimentaires doivent suffire largement à couvrir les besoins : un repas complet peut fournir 300 à 400 μg de vitamine K. Les carences sont exceptionnelles et ne sont pas d'origine alimentaire mais le plus souvent liées à un défaut d'absorption, et se caractérisent par des signes hématologiques à type de saignement. Les manifestations hémorragiques de carence sont devenues exceptionnelles chez le nouveau-né depuis l'administration systématique de vitamine K à la naissance. La vitamine K joue un rôle dans la coagulation mais aussi dans d'autres phénomènes biologiques impliquant la fixation du calcium, et toutes ses potentialités ne sont pas encore connues, notamment dans la peau ou les os.

RÉACTIONS CUTANÉES APRÈS ADMINISTRATION PARENTÉRALE

Réactions générales

La ménadione (vitamine K3) est potentiellement toxique à forte dose chez le nouveau-né, (anémie hémolytique pouvant se compliquer d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire).

La phylloquinone (vitamine K1) est peu toxique. L'injection intraveineuse rapide peut entraîner des bouffées de chaleur et une douleur thoracique avec dyspnée. Ces réactions seraient dues aux émulsifiants. Les réactions cutanées à la vitamine K1 sont exceptionnelles ou peu décrites. En dehors de rares réactions anaphylactiques sévères après injection IV, une seule publication fait état de deux cas d'éruption maculo-papuleuse généralisée après injection de vitamine K1 et récidivant après test intradermique. L'incidence de l'anaphylaxie à la phytoménadione en IV est de 3/10 000. L'huile de ricin polyéthoxylée utilisée comme émulsifiant et la vitamine K1 ainsi émulsifiée sont tenues pour responsable de cette réaction anaphylactique [3].

Réactions locales

La vitamine K1 a été rendue responsable de réactions locales aux points d'injection intramusculaire ou sous-cutanée. Entre 1952 et 1994, 159 effets secondaires avaient été rapportés à la firme Roche commercialisant la vitamine K1 dans les pays anglo-saxons pour une population de 400 millions d'adultes exposés à cette préparation. En 1995, Bruynzeel avait repris la littérature européenne et nord américaine et avait trouvé 52 réactions cutanées aux sites d'injection de la vitamine K1 liposoluble, réparties en deux groupes : des réactions aiguës eczématiformes et des réactions tardives sclérodermiformes [4-7].

Réaction eczématiforme

La forme aiguë débute 10 à 15 jours après l'injection de vitamine K1, caractérisée par une plaque érythémateuse eczématiforme très prurigineuse indurée au site d'injection de la vitamine K1. Cette forme est en général résolutive en 4 à 8 semaines.

Réaction sclérodermiforme

La seconde forme, plus rare et plus tardive, se développe 2 à 4 mois après l'injection de vitamine K1 sous forme d'une plaque scléreuse et atrophique. Cet aspect sclérodermiforme peut s'observer d'emblée ou après une phase eczématiforme, et peut persister plusieurs années. Cette forme clinique a été décrite par Texier et coll. sous le terme d'hypodermite sclérodermiforme lombo-fessière. Les cas pédiatriques sont exceptionnels [8, 9].

Un mécanisme physiopathologique particulier

Le mécanisme physiopathologique de la forme aiguë semble être une allergie de type IV à la phytoménadione. Sont en faveur de cette hypothèse :

- le délai d'apparition de 10 à 14 jours lors de la première injection pour la phase de sensibilisation, et de 3 jours lors de la réintroduction ;
- le fait que les réactions cutanées ne semblent pas dose-dépendantes ;
- une spongiose à l'examen histologique, avec un infiltrat dermique variable, souvent lymphocytaire, parfois éosinophilique ou neutrophilique ;
- les tests allergologiques : les prick-tests avec la phytoménadione à 10 % dans la vaseline sont souvent positifs à 15 min. Les injections intradermiques de vitamine K1 peuvent reproduire les lésions en 48 à 72 heures. Les tests épicutanés avec la vitamine K1 dans sa forme complète ou dans sa forme purifiée sont positifs à 48 ou plus souvent à 96 heures. Les tests épicutanés et les apports oraux de vitamine K1 peuvent, mais pas toujours, réactiver les lésions. Pour Robinson et Odom la pérennisation des plaques d'eczéma pourrait être liée à l'absorption alimentaire de vitamine K1, qu'on retrouve notamment dans les légumes à feuilles vertes, comme le chou frisé, le chou de Bruxelles, les épinards, le persil [10-13].

L'hypersensibilité à la vitamine K présente certaines particularités. Ainsi, une réaction cutanée peut s'observer dès la première injection. De même, la persistance de la réaction eczématiforme au point d'injection est anormalement prolongée puisqu'elle est en moyenne de 6 semaines, mais qu'elle a été observée jusqu'à 1 an, et ce, malgré l'arrêt des injections locales de vitamine K et l'application ou l'injection locale de corticoïdes. Cette absence de phase de sensibilisation et la régression lente de la lésion eczématiforme, l'absence de réactions allergiques avec la vitamine K3 et lors d'utilisation des voies entérales ou parentérales pourraient s'expliquer par une antigénicité particulièrement importante de la

Alternative

INCIDENTS EN P

Vitamine K3

s l'injection de vitamine K1, une réaction eczématiforme de la vitamine K1. 4 à 8 semaines.

ive, se développe 2 à 4 jours sous forme d'une plaque sclérodermiforme peut être eczématiforme, et peut clinique a été décrite par l'absence de réaction cutanée exceptionnels [8, 9].

forme aiguë semble être la même. Sont en faveur de

de la première injection de 3 jours lors de la

e semblent pas dose-

e, avec un infiltrat dermique parfois éosinophilique ou

avec la phytoménadione sont positifs à 15 min Les injections peuvent reproduire les tests cutanés avec la vitamine K1 purifiée sont positifs tests épicutanés et les tests intradermiques mais pas toujours, réaction la persistance des plaques alimentaires de vitamines les légumes à feuilles vertes, les épinards, le

à certaines particularités. Dès la première injection eczématiforme au point d'injection, on a observé qu'elle est en fait observée jusqu'à 1 semaine. Les injections locales de vitamine K1 et de vitamine K3. Cette absence de réaction est la lente de la lésion eczématiforme avec la vitamine K3. Les injections parentérales pourraient être d'une importance de la

molécule elle-même et/ou un catabolisme particulièrement lent au point d'injection. La structure moléculaire de la phytoménadione diffère en effet de la ménadione constituée du noyau 2-méthyl-1,4 naphthoquinone, par une chaîne latérale phytyle à 20 atomes de carbone avec une seule double liaison. Une hypothèse physiopathologique est que ce groupement phytyle serait responsable de l'antigénicité de la vitamine K1, par le biais de la liposolubilité de la phytoménadione. En effet, lors d'injections locales de vitamine K1, son stockage dans la graisse sous-cutanée expliquerait ainsi la persistance de la stimulation antigénique et la durée anormalement prolongée de la réaction eczématiforme. Pour certains auteurs la réaction allergique débute par une allergie de type immédiat (objectivée par IDR) mais évolue vers une réaction retardée (objectivée plus tardivement par les tests épicutanés), associant ainsi les deux mécanismes (types I et IV), comme décrits déjà avec la pénicilline et les héparinoïdes [10].

Alternative

La question se pose d'une alternative à ce traitement en cas d'hypoprothrombinémie. Certains supportent l'ingestion de la forme orale de vitamine K1. La vitamine K3 (ou ménadione), dérivé synthétique de la vitamine K1 ne semble pas avoir d'allergie croisée avec cette dernière, et aura pu être administrée sans problème chez certains patients, bien que Wong ait publié la première constatation d'une allergie croisée entre la vitamine K1 et la vitamine K3. Les effets secondaires dus à la vitamine K hydrosoluble sont plus rares [14-19].

INCIDENTS EN PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE

Vitamine K3

La vitamine K3 ou ménadione est hydrosoluble et additionnée de sulfites dans son utilisation comme additif alimentaire pour bétail, où elle est utilisée pour éviter les hémorragies intrahépatiques jugées inesthétiques. Il s'agit d'un produit ayant un pouvoir irritant pour les yeux et les voies aériennes supérieures mais aussi irritant et allergisant pour la peau.

Dans les années 1980, 3 publications font successivement état d'eczéma de contact des parties découvertes chez des employés d'usine pharmaceutique, de laboratoire vétérinaire ou des préparateurs d'aliments pour bétail, manipulant la vitamine K3, avec des tests cutanés positifs à la vitamine K3 diluée à 0,1 % dans l'eau (négatifs chez 20 sujets contrôles, mais irritants à 1 % eau) [20-22].

En 1996, Geraut rapporte deux observations de dermatose irritative à type de brûlures chimiques par vitamine K3, chez des salariés d'une entreprise fabriquant des aliments pour bétail. Dans un cas il s'agissait de lésions érythémateuses prurigineuses bulleuses des avant-bras et genoux, dans l'autre, des pieds après

contact prolongé et macération avec de la poudre de vitamine K3. Dans les deux cas l'aspect était plus celui d'une brûlure que d'un eczéma et c'est le contact prolongé sur une peau humide qui majorait l'action irritante naturelle de ce produit pour aboutir à de véritables brûlures chimiques. Dans le 1^{er} cas, il est possible qu'une sensibilisation secondaire se soit instaurée, puisqu'il obtenait un test positif avec la ménadione diluée à 1 % (pH alors à 5) à 72 h avec réaction erythémato-œdémateuse et vésiculeuse.

La reprise du travail provoquait également la réapparition de lésions érythémateuses lors de la manipulation de vitamine K3, accompagnée d'irritations nasale avec écoulements et éternuements. Une explication physiopathologique possible ferait intervenir la fonction soufrée du bisulfite à l'origine de la formation d'acide sulfurique après dissolution par la sueur, en période très chaude, ce qui expliquerait le caractère caustique de cette forme hydrosoluble de la vitamine K3 [23, 24].

Giordano-Labadie rapporte en 2000, lors d'une séance du Revidal Gerda, un nouveau cas professionnel d'eczéma de contact à cette vitamine, jamais décrit chez les éleveurs de volailles pour foie gras. Il s'agissait d'eczéma de la main et de l'avant-bras gauche (chez un gaucher) tenant la machine à gaver les oies. Le produit de gavage contenait déjà de la vitamine K3 mais il en était rajouté pure à certaines périodes. Les tests étaient positifs pour la vitamine K3 sodium bisulfite diluée à 0,1 % eau [25].

Observation 2 :
[26]

INCIDENTS CUTANÉS EN COSMÉTOLOGIE

Les allergies à la vitamine K sont classiquement rares et l'eczéma de contact à la vitamine K₁ naturelle n'avait pas encore été décrit. Les auteurs rapportent 3 cas d'eczéma de contact à la vitamine K₁ de crèmes cosmétiques utilisées dans la prévention et la résorption des hématomes, notamment après chirurgie esthétique.

Cas cliniques

Observation 1 :
[1]

Madame M. Madeleine 48 ans, technicienne de surface, consulte en urgence le Docteur Michel Castelain le 16 avril 2003 pour un eczéma aigu et œdémateux du visage et du cou, survenu 48 heures après un lifting. L'antisepsie périopératoire avait été réalisée avec de la Bétadine® scrub et solution. La patiente ne prenait pas de médicaments au moment de l'éruption, mais avait pris de l'Advil® et du Zinnat® arrêtés respectivement 8 et 5 jours avant l'éruption. L'éruption a persisté 3 semaines malgré le traitement par corticothérapie injectable administrée aux urgences hospitalières et les anti-H1 oraux. La préparation opératoire consistait en l'application bi-quotidienne depuis 5 jours de crème à la vitamine K1 (Auriderm K2®, Auriga International B-Waterloo), poursuivie jusqu'à l'apparition de l'éruption. Le bilan allergologique réalisé début septembre 2003 ne montrait pas d'allergie au Zinnat® et à l'Advil® ; mais une faible positivité à la Bétadine® scrub

Observation 3
[26]

a poudre de vitamine K3, il d'une brûlure que d'un ie peau humide qui majo- it pour aboutir à de véri- is, il est possible qu'une ée, puisqu'il obtenait un 1 % (pH alors à 5) à 72 h et vésiculeuse.

ment la réapparition de ulation de vitamine K3, écoulements et éternue- que possible ferait inter- l'origine de la formation la sueur, en période très caustique de cette forme

d'une séance du Revidal czéma de contact à cette s de volailles pour foie t de l'avant-bras gauche aver les oies. Le produit (3 mais il en était rajouté ent positifs pour la vita- eau [25].

ement rares et l'eczéma ait pas encore été décrit. e contact à la vitamine K, prévention et la résorp- chirurgie esthétique.

ne de surface, consulte le 16 avril 2003 pour un e et du cou, survenu périopératoire avait été solution. La patiente ne de l'éruption, mais avait pectivement 8 et 5 jours semaines malgré le trai- ministrée aux urgences préparation opératoire depuis 5 jours de crème (ternational B-Waterloo) tion. Le bilan allergolo- nontrait pas d'allergie au tivité à la Bétadine® scrub

(5 % Aq). Un test d'usage à l'Auriderm K2® avec une seule appli- cation avait suffi à déclencher une importante réaction d'eczéma vésiculeux local et surtout une réaction syndromique avec réap- parition d'un eczéma œdémateux du visage. Les tests à la décli- nation de l'Auriderm K2® montrent une importante allergie de contact à la vitamine K1 seule (2 % vaseline) ou mélangée à la vitamine A, mais pas aux dérivés oxydés de la vitamine K. La patiente n'a pas rapporté d'injections ou d'applications précé- dentes de vitamine K, mais on est frappé par la vitesse d'expres- sion de la réaction allergique (5 jours).

Observation 2 :
[26]

Mme B. Christine, 40 ans, formatrice, consulte le 15 mars 2004 pour un eczéma aigu du visage évoluant depuis 1 semaine, apparu 2 semaines après une séance de laser à colorant pulsé pour cou- perose en mode purpurique, et application 2x/j de crème à la vita- mine K (Ekyced Uriage Biorga). Elle n'est pas améliorée par prise concomitante de Celestene® 2 mg 3 cp./j 3 j et 2 cp./j 3 jours pres- crits en raison d'un œdème important attribué au laser. Elle avait déjà été traitée 3 fois par ce même laser depuis 2 ans, sans pro- blème. L'amélioration fut très lente sous dermocorticoïdes. Le bilan allergologique pratiqué 1 mois plus tard avec la batterie stan- dard européenne, batterie excipients et émulsifiants, batterie conservateurs et antiseptiques, ajouts du Gerda, divers cosméti- ques occasionnellement utilisés, révèle des tests positifs pour le Nickel++, Epoxy++ (pertinence ancienne) à 48 h ; Ekyced® crème ++ à 96 h, Auriderm® K2 gel (non utilisé) ++ à 96 h également. Un test d'usage sur l'avant-bras confirmera la réaction positive à Ekyced® 1 mois plus tard. Le testage avec les constituants d'Ekyced® révéla uniquement un test faiblement positif pour la vitamine K1.

La constatation d'un test positif à Auriderm K2 gel nous fit tester les constituants de ce produit qui révéla une positivité pour la phytonadione pure à 2 % dans la vaseline ++ et une négativité pour l'excipient. Le test avec la phytonadione oxyde dans la vase- line à 2 % fournie par le laboratoire était négatif à 48 h et 96 h. Le test à la vitamine K Roche (injectable et buvable, testée telle quelle) fut positif également à 96 h ++ (et non à 48 h), de même que l'Auriderm® Xo, nouvelle formule de l'Auriderm® avec la vita- mine K oxydée (++ à 96 h).

Observation 3
[26]

Mme C. Carine, 37 ans, infirmière, consulte le 19 avril 2004 pour un eczéma des paupières évoluant depuis 2 jours. Elle appliquait 2x/j depuis 3 semaines la crème à la vit. K Mini Bleu d'Auriderm® après une blépharoplastie (Auriderm® K2 à la vitamine K1 mais K2 car à 2 %) - Auriga International B - Waterloo). L'eczéma guérit en 1 semaine après application de crème cortisonée. Le bilan aller- gologique réalisé début mai 2004 avec la batterie Standard, Excipients et Émulsifiants, Antiseptiques et Conservateurs, révèle un test positif au nickel à 48 h ++, la crème Mini Bleu d'Auriderm® à 96 h ++ mais aussi la crème Ekyced Uriage Biorga® à la vit. K (non utilisée) ++ à 96 h. Un second bilan allergologique début juin 2004 avec les constituants de la crème Auriderm® montre un test positif à 96 h (et non à 48 h) pour la phytonadione à 2 % dans la vaseline

++, mais pas pour l'excipient ni pour la vitamine K oxydée. Le testage avec les composants de l'Ekyced Uriage® révèle également un test positif unique pour la phytonadione à 5 jours et non à 72 h. Le test avec la vitamine K Roche (injectable et buvable) sera également positif à 96 h et encore visible et infiltré à 15 jours. La patiente fera un test d'usage sur l'avant-bras avec l'Auriderm® qui se positivra au 3^e jour et encore visible au 15^e jour. Le test à l'Auriderm® Xo (vit. K oxydée) se positivra au 8^e jour.

Indications de la vitamine K en cosmétologie

Les indications de la vitamine K à usage topique découlent de plusieurs études cliniques, dont celle de :

- Elson, sur la résorption des purpuras par la crème Auriderm®, portant sur 12 patients atteints de purpura actinique des mains et des bras, réalisée en double aveugle avec contrôle toutes les semaines pendant 6 semaines, et montrant une résorption du purpura en moins de trois jours sur le côté où avait été appliquée la crème Auriderm® K par rapport à 9 jours du côté placebo. Une étude comparable dans les purpuras post-traumatiques et chirurgicaux, montrait une résorption plus rapide de moitié, du côté où était appliquée la crème à la vitamine K [27].

- Lou et coll., sur l'action positive de l'Auriderm® K sur le purpura induit par les traitements au laser à colorant pulsé. L'étude porte sur l'action de la crème à vitamine K chez 20 volontaires phototype 1, 2 ou 3 sur la résolution de purpura induit par un laser colorant pulsé 585 nm, pam 7 mm, 0,45 ms, 5 zones de test de 1,5 mm de diamètre espacées de 5 cm, sur la partie inférieure du dos, avec 1 zone contrôle non traitée. Quatre formulations différentes de vitamine K étaient appliquées 2 x/j sur 4 zones tests 15 jours avant et 15 jours après la création du purpura avec le laser. Dans cette étude, c'est une combinaison de vitamine K à 1 % et de Rétinol à 0,3 % dans une crème à base de copolymères acryliques qui réduit le plus rapidement le purpura induit par le laser colorant pulsé en peau non lésionnelle [28].

- Adam (rapportée par Delune), sur l'atténuation de la couperose et de la rosacée par une crème à la vitamine K d'un côté du visage, et de l'excipient de l'autre côté. En constatant une certaine amélioration du côté non traité à la vitamine K, il notait que cette crème placebo contient tous les éléments de la crème contenant la vitamine K à l'exception de cette vitamine, à savoir des extraits d'Aloe Vera, de vitamines C et E connues pour leur propriétés antioxydantes, anti-radicalaires et réductrices pouvant maintenir le fer à l'état ferreux (+ 2) en empêchant sa transformation en fer ferrique (+ 3). Le fer ferreux est facilement résorbé et éliminé grâce à sa solubilité, alors que le fer ferrique est insoluble, peu résorbé donnant la couleur rouille à la dermite ocre [29].

- Blanchemaison, sur la résorption plus rapide des pigments d'hemosidérine apparus dans les suites de thromboses veineuses superficielles, portant sur 14 patients dont 7 étaient traités par la crème Auriderm® K et 7 autres par une crème placebo. Selon lui

Commentaires

oxydée. Le
révèle égale-
jours et non
et buvable)
ré à 15 jours.
l'Auriderm®
pur. Le test à
jr.

découlent de

à Auriderm®,
des mains et
e toutes les
ption du pur-
app...ée la
placebo. Une
ies et chirurg-
é, du côté où

ur le purpura
l'étude porte
taires photo-
par un laser
is de test de
inférieure du
lations diffé-
ones tests 15
avec le laser.
ie K à 1 % et
ymères acry-
t par le laser

la couperose
té d'usage,
ertaine amé-
e cette crème
enant la vita-
xtraits d'Aloe
étés antioxy-
tenir le fer à
n fer ferrique
é grâce à sa
résorbé don-

es pigments
es veineuses
traités par la
bo. Selon lui

l'originalité de l'Auriderm® K est d'être parvenue à exploiter le tropisme cutané et vasculaire de la vitamine K grâce à l'utilisation de nanosomes permettant à la vitamine K de franchir la barrière cutanée [30].

Selon ces auteurs, la vitamine K en crème à usage topique présenterait un intérêt dans la prévention et le traitement du purpura, quelle qu'en soit son origine. Son mode d'emploi n'est encore que partiellement connu, mais il semble qu'elle renforcerait la paroi vasculaire en diminuant la tendance des capillaires à se fragmenter. Les autres éléments de la crème à la vitamine K jouent certainement un rôle également en freinant la transformation de fer ferreux en fer ferrique. D'autres recherches et études cliniques étant en cours, ces auteurs considèrent la vitamine K comme une nouvelle arme préventive et thérapeutique en médecine esthétique, notamment par sa forme oxydée [31].

Selon le laboratoire Auriga, la vitamine K oxydée présente de nombreux avantages physico-chimiques sur la vitamine K : une action plus rapide pour les indications cosmétiques, une stabilité totale à la lumière et à la chaleur ainsi qu'une excellente tolérance dermatologique. Ces avantages proviennent de la stabilisation par l'atome d'oxygène de la double liaison particulièrement instable du cycle naphtoquinone de la molécule de vitamine K. Ce qui permettrait d'éviter les produits de dégradation de la phytonadione qui sont : la ménadione (vitamine K3), le 2,4 naphtoquinone, et des produits non encore identifiés. Connaissant le rôle potentiellement allergisant de la naphtoquinone on peut attendre une moins grande allergénicité de la forme oxydée. Ceci est confortée par une étude sur la photo-toxicité de culture de cellules soumise à des ultra violets (6 J/cm²) respectivement avec la vitamine K et avec la forme oxydée qui montre une survie des cellules de 35 % avec la vitamine K et de 95 % avec la forme oxydée, identique aux témoins non irradiés.

Commentaires

Nos observations concernaient 3 jeunes femmes dont 2 après lifting ou blépharoplastie et une après laser à colorant pulsé pour couperose, ayant appliqué 2x/j pendant 1 à 3 semaines un gel cosmétique à la vitamine K1, ayant développé un eczéma aigu des paupières ou du visage, persistant 1 à 2 semaines après l'arrêt du cosmétique malgré un traitement par dermocorticoïdes. La prise concomitante de corticoïde *per os* prescrit en raison de l'œdème n'empêchait pas l'éclosion de l'allergie. Les tests épicutanés étaient négatifs pour l'excipient, positifs pour la phytonadione, la crème utilisée, et la vitamine K, Roche (injectable et buvable), (négatifs chez 10 témoins). On notait la positivation tardive des tests (à 96 h). Les tests d'usage sur l'avant-bras auront tous été positifs après 3 à 5 jours d'utilisation. La forme oxydée de la vitamine K fournie par le laboratoire Auriga (Auriderm® Xo) était négative dans les tests lus à 48 heure dans deux cas, mais positive dans 1 cas à 96 h, et se sera positivée au 8^e jour dans l'autre cas.

La fragilisation de la peau par l'hématome ou le purpura suivi d'œdème après le laser aura sans doute été un élément favorisant l'éclosion de l'allergie [26].

À la suite de nos communications au Revidal, l'AFSSAPS (Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé) a reçu douze notifications d'effets indésirables consistant principalement en des eczémas du visage (sensibilisation active à la vitamine K1) survenant entre 5 jours et 3 semaines après la première application, chez des personnes venant de subir des petites interventions esthétiques. Six de ces effets ont été considérées comme des effets indésirables graves, c'est-à-dire ayant entraîné une hospitalisation, une intervention médicale urgente (injection de cortisone ou anti-histaminique), une invalidité fonctionnelle temporaire (arrêt de travail ou gêne sociale importante). Elle a procédé début janvier 2005, en concertation avec les deux sociétés concernées, au retrait de tous les lots des produits Ekyced[®], Auriderm[®] K2, Auriderm[®] K5, et Mini Bleu[®] contenant de la vitamine K1 après que la société Biorga ait arrêté la commercialisation du produit Ekyced[®] dès juillet 2004, et la société Auriga la commercialisation des produits Auriderm[®] en novembre 2004, à l'exception de Auriderm[®] XO contenant de la vitamine K1 oxydée ou phytoménadione oxyde [32].

L'AFSSAPS continue son action par une évaluation de la sécurité d'emploi de la vitamine K1 oxydée, par une recherche des autres produits contenant la vitamine K1 sur le marché, par une information au niveau européen sur les effets indésirables de la vitamine K1 dans les produits cosmétiques, par un courrier aux sociétés concernées précisant que les allégations initialement mentionnées sur leurs produits (hématomes, purpuras...) ne relevaient pas du cosmétique mais du médicament.

Selon le laboratoire Auriga, le pouvoir sensibilisant pourrait être du aux produits de dégradation, qui ne se retrouveraient pas dans le catabolisme de la forme oxyde, actuellement seule encore commercialisée. En outre, il apparaît que le mode d'application est un facteur important à prendre en compte. En effet, une application sur peau lésée semble augmenter considérablement les risques de sensibilisations même avec la forme oxydée.

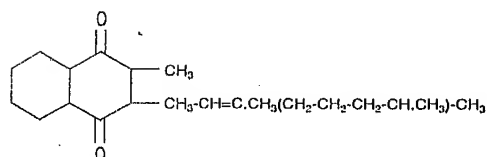
En conséquence, il est nécessaire de disposer de plus d'études pour prouver que ce sont effectivement les produits de dégradation de la vitamine K1 qui sont responsables de la sensibilisation avant de proposer une réglementation de cet ingrédient.

Les facteurs de coagulation sont synthétisés uniquement dans le foie et la quantité de vitamine K appliquée sur la peau est incapable de modifier le niveau systémique et d'avoir une action centrale. Ainsi donc la vitamine K topique accélère la résolution du purpura induit par le laser par des effets périphériques, sans doute différents de l'action systémique de la vitamine K dans la cascade de la coagulation. La présence de rétinol dans la formulation accélère probablement la pénétration de la vitamine K dans la peau, mais pourrait avoir une action directe sur la résolution du purpura [28].

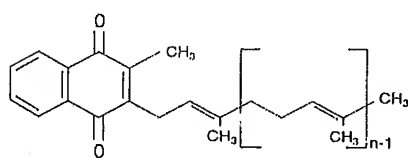
CONCLUSION

Il faut d'abord saluer la performance et l'utilité d'une structure aussi souple et efficace que le Réseau de Vigilance en Dermato-Allergie (REVIDAL) initié par le GERDA qui aura permis de sensibiliser la communauté scientifique dermatologique sur le problème particulier de certains cosmétiques notamment à base de vitamine K et d'alerter par là l'AFSSAPS.

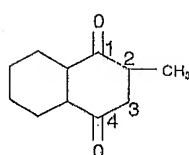
À travers cet exposé se pose la question du nombre réel d'allergie à la vitamine K et du risque réel d'induction d'une allergie médicamenteuse par un cosmétique, tout en ne fermant pas la porte à des études complémentaires sur l'action bénéfique de la vitamine K au niveau cutané, comme c'est le cas pour d'autres vitamines.



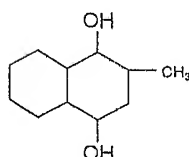
Vitamin K1, phyloquinone
2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone



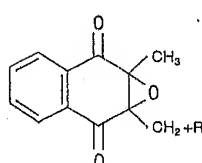
Vitamin K2 - menaquinone



Vitamin K3, menadione
2-methyl-1,4-naphthoquinone



Vitamin K4, menadiol
2-methyl-1,4-naphthohydroquinone



Vitamin K oxyde

Figure 1. Les vitamines K.

RÉFÉRENCES

1. Castelain M. Eczéma de contact à la Vitamine. K. Communication à séance du Revidal-Gerda, Paris, 22 janvier 2004.
2. Le Grusse J, Watier B. *Les Vitamines. Données biochimiques, nutritionnelles et cliniques*; Paris : Monographie Roche, 1995 : 303.
3. Mosser C, Janin-Mercier A, Souteyrand P. Les réactions cutanées après administration parentérales de vitamine K. *Ann Dermatol Venereol* 1987 ; 114 : 243-51.
4. Balato N, Cuccurullo FM, Patruno C, Ayala F. Adverse skin reactions to vitamin K1 : report of 2 cases. *Contact Dermatitis* 1998 ; 38 : 341.
5. Bullen AW, Miller JP, Cunliffe WJ, Losowsky MS. Skin reactions caused by vitamin K in patients with liver disease. *Br J Dermatol* 1978 ; 98 : 561-5.
6. Finkelstein H, Champion MC, Adams JE. Cutaneous hypersensitivity to vitamin K1 injection. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 540-5.
7. Bruynzeel I, Hebeda CL, Folkers E, Bruynzeel DP. Cutaneous hypersensitivity reactions to vitamin K : 2 case reports and a review of the literature. *Contact Dermatitis* 1995 ; 32 : 78-82.
8. Moreau-Cabarrot A, Giordano-Labadie F, Bazex J. Hypersensibilité cutanée au point d'injection de vitamine K1. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123 : 177-9.
9. Pujol RM, Puig L, Moreno A, et al. Pseudoscleroderma secondary to phytomenadione (vitamin K1) injections. *Cutis* 1989 ; 43 : 365-8.
10. Gimenez-Arnau AM, Toll A, Pujol RM. Immediate cutaneous hypersensitivity response to phytomenadione induced by vitamin K1 in skin diagnostic procedure. *Contact Dermatitis* 2005 ; 52 : 284.
11. Guidetti MS, Vincenzi C, Papi M, Tosti A. Sclerodermatous skin reaction after vitamin K1 injections. *Contact Dermatitis* 1994 ; 31 : 45-6.
12. Lemlich G, Green M, Phelps R, et al. Cutaneous reactions to vitamin K1 injections. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 345-7.
13. Robinson JW, Odom RB. Delayed cutaneous reaction to phytonadione. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 179.
14. Keough GC, English JC, Meffert JJ. Eczematous Hypersensitivity From Aqueous Vitamin K Injection. *Cutis* 1998 ; 61 : 81-3.
15. Ford G. Possible skin allergy reaction to oral vitamin K. *J Paed Child Health* 1993 ; 29 : 241.
16. Sanders MN, Winkelmann RK. Cutaneous reactions to vitamin K1. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 19 : 699-704.
17. Sommer S, Wilkinson SM, Peckham D, Wilson C. Type IV hypersensitivity to vitamin K. *Contact Dermatitis* 2002 ; 46 : 94-6.
18. Wilkins K, De Koven J, Assad D. Cutaneous Reactions Associated with Vitamin K1. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2000 ; Vol. 4 : N° 3 : 163-7.
19. Wong DA, Freemann S. Cutaneous allergic reaction to intramuscular vitamin K1. *Australasian Journal of Dermatology* 1999 ; 40 : 147-52.
20. Romaguera G, Grimalt F, Conde-Salazar L. Occupationnal dermatitis from vitamin K3 sodium bisulfite. *Contact Dermatitis* 1980 ; 6 : 355.

21. Camarasa bisulfite. C
22. Dinis A, Br sodium bis
23. Geraut C, J brûlure au Prof 1996 ;
24. Geraut C, F aliments po logie. 17° C 201-10.
25. Giordano-L oies dans 17 juin 2000
26. Jelen G, Ec nication à s
27. Elson ML, 7 traumatic p
28. Lou W, Qui and Retino 1999 ; 25 : 9
29. Delune M, L tique. *J Me*
30. Blanchema
31. Karavani I. C topique dar œdèmes. *J*
32. Lepagnol F. Gerda, Paris

21. Camarasa JG, Barnadas M. Occupational dermatosis by vitamin K3 sodium bisulfite. *Contact Dermatitis* 1982 ; 8 : 268.
22. Dinis A, Brandao M, Farla A. Occupationnal contact dermatitis from vitamin K3 sodium bisulfite. *Contact Dermatitis* 1988 ; 18 : 170.
23. Geraut C, Jube V, Tanguy D. Une vitamine qui fait mal. A propos de 2 cas de brûlure au ménadione sodium bisulfite ou vitamine K3 hydrosoluble. *Arch Mal Prof* 1996 ; 57 : 5 : 393.
24. Geraut C, Fromageot D, Holvoet J, Dupas D. Dermatoses professionnelles aux aliments pour animaux. Mediscipt Editions 1996. *Progrès en dermato-allergologie*. 17^e Cours D'actualisation en Dermato-Allergologie à Bâle ; 27 sept. 1996 : 201-10.
25. Giordano-Labadie F. Une allergie de contact régionale : foie gras et gavage des oies dans le Sud-Ouest. *Communication à séance du Revidal-Gerda*, Paris, 17 juin 2000.
26. Jelen G. Eczéma de contact à la vitamine K1 de crèmes cosmétiques. *Communication à séance du Revidal-Gerda*, Paris 25 Juin 2004.
27. Elson ML. Topical phytomenadione (vitamin k1) in the treatment of actinic and traumatic purpura. *Cosmetic Dermatol* 1995 ; 8 : 12 : 25-7.
28. Lou W, Quintana A, Geronemus R, Grossmann M. Effects of Topical Vitamin K and Retinol on Laser-Induced Purpura on Nonlesional Skin. *Dermatol Surg* 1999 ; 25 : 942-4.
29. Delune M. La vitamine K : une nouvelle arme thérapeutique en médecine esthétique. *J Med Esth et Chir Derm* 2000 ; Vol. XXVII : 105 : 29-33.
30. Blanchemaison P. Auriderm en phlébologie. *Angeiologie* 2005 ; Vol. 55 : 4 : 52-4.
31. Karavani I. Comparaison de la vitamine K et de la vitamine K oxide en utilisation topique dans une évaluation clinique du traitement des ecchymoses et des œdèmes. *J Med Esth et Chir Derm* 2004 ; Vol. 31 : 123 : 169-72.
32. Lepagnol F. AFSSAPS ; Cosmétovigilance. Communication à séance du Revidal-Gerda, Paris 24 juin 2005.